ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ И ПОВЫШЕНИЯ ЭКОНОМИЧНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Кожевникова Ж.В.кандидат медицинских наук, врач невролог научного гематологического центра

Забайкин Ю.В. к.э.н., доцент кафедры менеджмента и предпринимательства РОСЗИТЛП

Несмотря на то, что раздел статистики, относящийся к вычислению характеристик различных выборок, давно и очень хорошо всем известен. Однако ресурс математического аппарата ещё можно использовать не только в оценке эффективности статистических исследований, так, к примеру, опросов или экономических исследований, но и для подтверждения достоверности и эффективности оценки результатов медицинских исследований, а так же для снижения трудоёмкости медицинского исследования и повышения его экономичности. К примеру, берём выборку для медицинского исследования, но абсолютно одинаковых диагнозов не бывает, тогда приходится ранжировать группу больных по определённым рангам. В рассматриваемом эксперименте ранжирование производилось по степени выраженности когнитивных расстройств. Многие учённые проводят исследования выборок, и вне зависимости от предмета исследования всегда встаёт вопрос: «А какого размера брать выборку для того что бы достоверность исследования была на должном уровне, и что бы труды и ресурсы использованные в исследовании действительно принесли пользу. Ведь в какой бы отрасли не проводилось научное исследование для выявления эффекта, оно всё равно всегда будет сведено в цифровую форму. И данные будут представлены в процентах или в долях. Ну а цифра это, как известно оружие математики. В данной статье мы попробуем осветить и актуализировать значимость данных полученных в результате медицинских исследований проводимых на кафедре нервных болезней и нейростоматологии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства к.м.н., доцентом О.В. Кривонос и врачом Ж.В. Кожевниковой.

В настоящее время на «передний план» выходят вопросы использования новых средств и методов в терапии когнитивных расстройств, при лечении такого не дуга как болезнь Паркинсона. Диагноз заболевания основан на критериях болезни Паркинсона (Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Damiel S.E. et al., 1992). Для выявления особенностей при использовании лекарственных средств было проведено комплексное обследование группы больных. В исследовании рассматривалась эффективность применения акатинола мемантина и реминила у 50 больных БП в поздней стадии (продолжительность заболевания варьировалась от 6 до 11 лет, средняя продолжительность болезни составила 8,4±1,3 лет). Половой состав больных: 26 мужчин и 24 женщин (1:1). Катамнез два года.

Суть исследования состоит в том, что проводилось открытое продольное сравнительное исследование фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста

NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, далее БП. Оценка предикторов эффективности их влияния на когнитивные функции при различных клинических формах БП.

Последовательно одной и той же группе больных, состоящей из 50 человек, каждые 6 месяцев назначался один из лекарственных препаратов. Каждый из этих больных обследовался до начала (фон) приема препарата, через 6 месяцев после лечения лекарственным средством. Перед приемом каждого из препаратов, а затем после 6 месячной терапии этим лекарственным средством назначалось комплексное исследование с помощью совокупности количественных шкал. Интервалы между курсами приема препаратов (так называемый "отмывочный период") составляли 2 месяца, во время которого больной продолжал принимать привычную схему противопаркинсонических средств, включающую в себя стабильную дозу препаратов леводопы. Эффективность каждого из препаратов исследовалась отдельно.

Пациентам, ранее получавшим монотерапию реминилом и акатинолом, в последующем была проведена комбинированная терапия (акатинол мемантин + реминил).

Все пациенты получали препараты леводопы в средней дозе 667,8±166,4 мг/сутки. Продолжительность лечения препаратами леводопы составила 7±1,2 года.

На фоне монотерапии акатинолом мемантином отмечалось улучшение двигательной активности оцениваемой по шкале UPDRS (III часть) и шкале равновесия и двигательной активности Тинетти.

Таким образом, всего было проведено 450 исследований, которые включали в себя комплекс количественных шкал оценки двигательной и повседневной активности, оценку качества жизни пациентов, а также выраженность и частоту побочных эффектов фармакотерапии. Всем пациентам во время и после каждого курса терапии проводилось нейропсихологическое тестирование, с целью определения уровня когнитивных и эмоциональных нарушений на поздних стадиях БП.

Большинство научных коллективов занимающихся исследованиями выборок больных, получив от заказчика задание на исследование фармакологических свойств того или иного препарата на пациентах затрудняются в выборе объёма выборки пациентов, если конечно объём выборки не был задан заранее заказчиком. И вот тогда возникает опасность бесцельности проведения медицинского исследования из-за низкой достоверности полученной в результате исследования информации. Многие учреждения просто не проводят исследования с выборками менее 1000

человек, считая их недостаточно надёжными. Предположим, что относительная достоверность медицинского обследования группы пациентов включающей от50 до 100 человек, назовём её малой группой и относительная достоверность медицинского исследования большой группы пациентов включавшей от 1000 человек будут примерно одинаковыми в процентном соотношении, а затраты и трудоёмкость на проведение медицинского исследования по группам значительно отличаются, то соответственно более целесообразно будет использовать результаты медицинского обследования малой группы. Таким образом, отмечаем, что в некоторых случаях исследования относительно небольшого количества пациентов могут иметь весьма высокую точность.

Рассмотрим типичный подход к оценке точности медицинского исследования фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона.

Имеется обследуемая группа пациентов из 50 человек, то есть объём выборки N=50человек. У всех 50 исследованных больных выявлялись когнитивные нарушения разной степени выраженности. Из них у 25 пациентов, что составило 50% от общего числа обследуемых пациентов, были выражены умеренные когнитивные нарушения с выраженными нарушениями памяти;

у 18 больных, что составило порядка 36% от общего числа обследуемых больных, наблюдались умеренные когнитивные нарушения и поведенческие расстройства;

у 7 человек, что составило 14% от общего числа больных, имелись минимальные когнитивные нарушения. Можем наблюдать, что общая выборка была ранжирована по различной степени выраженности когнитивных расстройств, и назвать эксперимент по испытанию степени влияния лекарственных средств на группы пациентов абсолютно «чистым» нельзя. Но выводы по результатам эксперимента делались исходя из данных полученных о влиянии препаратов на всю группу.

Тогда из общей группы, обследуемых больных, возьмём для математической обработки, более значимые в общей массе цифровые значения: N=50чел.; n=25чел.; η=0,5 или 50%, и эта величина была взята в качестве приближённого значения ν. [1-10]

Как же можно оценить погрешность произведённого медицинского исследования?

Наиболее простой подход состоит в следующем:

Для оценки вероятности получить то или иное значение величины η используется биномиальное распределение (распределение вероятностей числа появлений некоторого события при повторных независимых испытаниях). Пусть при каждом испытании вероятность появления

некоторого события равна p, ($0\leq p\leq 1$), k-число появлений этого события при n независимых испытаниях. Тогда частота $\eta= k/n$ есть случайная величина, принимающая значения m/n=1/n, 2/n, ….., n-1/n, n/n, с вероятностями $P(m/n)=C_n^m *p^m*q^{n-m}$,

Где q=1-p,

а $C_n^m=n!/m!*(n-m)!$-биномиальные коэффициенты. Математическое ожидание и дисперсия величины, имеющей биномиальное распределение, известны и равны соответственно $M(k/n)=p$ и $\sigma^2(k/n)=p*q/n$.

В нашем случае $p= \nu$, $q=1- \nu$.

Далее к случайной величине $\eta=k/n$, имеющей биномиальное распределение, применяется неравенство Чебышева. Это неравенство даёт оценку вероятности того, что случайная величина примет значение, далёкое от своего среднего.

Формулировка неравенства Чебышева:

Пусть ν-математическое ожидание и σ^2 – дисперсия случайной величины η. Тогда

$$P(|\eta- \nu|<a)\geq 1- \sigma^2/a^2, \qquad (1)$$

Где $a>0$.

Дисперсию биномиального распределения можно оценить сверху:

$$\sigma^2=p*q/n=p*(1-p)/n\leq ½*½ /n=1/4n. \qquad (2)$$

Определим так называемый доверительный интервал-интервал возможных значений величины η, в который конкретное значение этой величины должно попасть с очень высокой вероятностью. Эта вероятность называется границей вероятности.

Зададим границу вероятности 0,99(т.е. при медицинском исследовании набранной нами группы больных на чувствительность к препарату против болезни Паркинсона вероятность того, что большая часть группы будет чувствительна к препарату и заданная задача выполняется-0,99) Теперь, пользуясь неравенством Чебышева, найдём такую величину выборки, чтобы для этой величины погрешность статистического определения ν не превышала 5 процентов (т.е. a=0,05). Подставляя значение a и оценку для σ^2 в неравенство Чебышева, получим оценку для величины выборки n:

$$n\geq 10000.$$

То есть в рамках данного подхода, для того что бы с вероятностью 0,99 получить погрешность медицинского исследования фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов

(неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, и получить погрешность исследования не более 5 процентов, надо наблюдать применение комбинированной терапии этих препаратов у 10000 пациентов. Эта оценка является слишком грубой и её можно улучшить. Известно, что неравенство Чебышева дает сильно завышенную оценку. Рассмотрим способы её улучшения. Известно, что в силу теоремы Лапласа при больших n биномиальное распределение стремится к нормальному. Для нормального распределения выполняется следующее равенство

$$P(|ŋ- \nu|<a)=\Phi(a/\sqrt{2}\,\sigma), \qquad (3)$$

Где $\mathbf{\Phi(x)=2/\sqrt{\pi}}\int_0^{ч} e^{-t^2}\,dt.$

Взяв табличное значение функции Лапласа для x=0,99 и подставив оценку (2) для дисперсии, получим, что для того, чтобы с вероятностью 0,99 получить погрешность исследования не более 5 процентов, достаточно провести исследования фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона не на 10000 человек, а всего на 664пациентах.

Полученную оценку во многих случаях можно ещё улучшить. Дело в том ч то в формуле (2) мы оценили дисперсию сверху. Эта оценка выполняется, когда величина ν близка к 1/2. Если же она сильно отличается от 1/2, то дисперсия будет заметно ниже. Например, пусть $\nu=\frac{4}{5}$, тогда

$\sigma^2= \nu*(1- \nu)/n=4/25n.$

Здесь существует трудность - во время проведения медицинского исследования мы не знаем величину ν – мы как раз и пытаемся её определить, однако при помощи оценки для ν мы можем оценить сверху значение σ^2 (Вентцель Е.С. Теория вероятностей). Применяя эту оценку для случая ŋ=0,8 получим, что нам достаточно 558 пациентов для исследования фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона. Это в свою очередь позволит нам с вероятностью 0,99 получить погрешность медицинского исследования не более 5 процентов.

В некоторых случаях можно улучшить точность оценки ещё сильнее. Так в формуле 1 мы предполагаем, что N>>n. В некоторых случаях при

проведении опросов это условие не выполняется. Например проводится медицинское исследование пациентов больных очень редким заболеванием. Пусть в России существует только 1000 таких больных. Здесь существенным является то, что выборка является без повторений - т.е. второй раз один и тот же больной в рамках одного исследования не исследуется на эффективность применения к нему определённого препарата или определённой группы препаратов при комбинированной терапии. В этом случае величина ŋ=k/n имеет гипергеометрическое распределение:

$$P(m/n)=\frac{C_{\nu N}^{m} * C_{(1-\nu)*N}^{n-m}}{C_{N}^{n}}. \qquad (4)$$

Математическое ожидание случайной величины ŋ, имеющей гипергеометрическое распределение (4) равно υ, дисперсия:

$$\sigma^2=\nu(1-\nu)/n*N/N-1*(1-n/N)\approx \nu(1-\nu)/n*(1-n/N) \qquad (5)$$

Для гипергеометрического распределения можно доказать аналог теоремы Лапласа: при увеличении n и N, но при фиксированном отношении r=n/N,

Гипергеометрическое распределение стремится к нормальному. То есть для этого распределения выполняется оценка (3), однако дисперсия определяется по формуле (5). Проведя необходимые вычисления, получим, что в случае ŋ=0,8 и N=1000, то есть для того чтобы с вероятностью 0,99 получить погрешность исследования не более 5 процентов, надо исследовать фармакотерапевтическую эффективность двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, на 358 пациентах. Получаем, что из каждой тысячи больных можно исследовать 358 пациентов на фармакотерапевтическую эффективность двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона.

В некоторых случаях можно ещё уменьшить размер выборки. Но и это ещё не всё. Даже в случае больших N существуют пути получения надёжных результатов при помощи серий небольших выборок. Так к примеру доцентом Кривонос О.В. в добавок к выборке в 50 пациентов проходила наблюдение и исследовалась группа из 38 больных (20мужчин и 18 женщин), возраст пациентов варьировался от 54 лет до 69,5 лет, длительность болезни от 7лет до 9,7года, степень тяжести болезни Паркинсона (БП) по шкале Хен и Яра от 2,2 до 3 баллов. Во всех случаях имелись умеренно выраженные когнитивные нарушения. Акатинол мемантин назначался на фоне продолжавшегося лечения препаратами леводопы. Длительность лечения в целом составляла 6

месяцев. Состояние больных до и в процессе лечения оценивали клинически и по ряду шкал, направленных на определение состояния отдельных когнитивных и двигательных функций. **Было установлено, что лечение акатинолом мемантином у большинства пациентов приводит к уменьшению выраженности не только типичных для БП двигательных нарушений (гипокинезии, ригидности и тремора) и повышению общей повседневной активности больных, но и достоверному улучшению показателей логической и зрительной памяти, ряда речевых функций и мышления.**

При этом результаты обследования на фармакотерапевтическую эффективность двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, по большинству параметров как группы из 38 пациентов, так и выборки из 50 пациентов совпали. А это в свою очередь подтверждает целесообразность использования серий небольших выборок в целях медицинских исследований для получения надёжных результатов.

Стоимость медицинского исследования прямо пропорциональна количеству исследуемых пациентов (сюда входит стоимость препаратов, заработная плата врачей проводящих исследование, стоимость пребывания пациентов в палатах, стоимость использования специальной медицинской аппаратуры и оснастки). Причём для увеличения точности опроса в 2 раза надо увеличить выборку в 4 раза (см. формулы (2),(3),(5), т.е. величина выборки растёт квадратично при увеличении точности, что приводит к большим затратам при проведении медицинского исследования.

Поэтому при поведении исследований можно выбрать другую тратегию увеличения точности исследований:

Проводить последовательные медицинские исследования фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, использую различные объёмы выборок пациентов. При этом количество исследуемых пациентов в разных группах должно быть относительно небольшое, и пациенты не должны повторяться в различных выборках. При этом из всех критериев, по которым формируется результат исследования выбрать наиболее весомые в общей группе. Что бы частота используемого критерия была существенно выше всех остальных частот других критериев. В случае с больными болезнью Паркинсона выделить те исследуемые положения, которые в различных серийных исследования более всего проявляются.

Если исследование не выявило критериев с высокими частотами, то оно считается неудачным и его результаты не учитываются, если же медицинское исследование оказалось удачным, то на основании его результатов формируется новый состав критериев.

Так в нашем случае при проведении медицинских исследований фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона, критериями служат показатели выполнения нейропсихологических тестов у больных БП до и после лечения, в баллах, а так же оценка основных симптомов БП до и после лечения, ну и наконец средняя оценка нарушений ходьбы и равновесия по шкале M. Tinetti до и после лечения, в баллах. Исследователи доцент Кривонос О.В. и Кожевникова Ж.В. использовали в параллельных медицинских исследованиях используя разные объёмы выборок больных такие критерии (показатели):

- общая оценка по MMSE;
- память (логическая, зрительная, ассоциативная);
- нейродинамика (кодирование, тест Шульте, повторение цифр);
- зрительно-пространственные функции (построение кубиков);
- речь (словарный тест, вербальная активность: а)слова, б)глаголы, в) растения, г) слова на «л», д) индекс непродуктивных ассоциаций);
- мышление WAIS (общая понятливость, арифметические действия, установление сходства предмета);
- гипокинезия;
- ригидность;
- тремор;
- нарушения равновесия;
- нарушения ходьбы.

При терапии акатинолом мемантином статистически достоверно улучшалось выполнение теста «кодирование», тестов на логическую память, «построение кубиков», на свободные (слова) и на правленные (слова на «л») ассоциации, оценивающие в большей степени регуляторные функции и отмечалась тенденция к улучшению зрительной памяти, ассоциативной памяти, словарного теста, что характеризует нейродинамические и операциональные функции.

По шкале Матисса после терапии акатинолом мемантином отмечалось увеличение показателя на 5,4% ($p<0,01$) по сравнению с исходным периодом. Данное увеличение показателей происходило за счёт улучшения концентрации внимания, более быстрой реакции при выполнении команд у больных БП. Наряду с отмеченными особенностями у всех пациентов в группе исследования на фоне терапии акатинолом мемантином отмечалось улучшение двигательной активности с уменьшением таких **типичных для БП симптомов, как гипокинезия, ригидность и тремор соответственно на 33,3; 19,6 и 21,4 %.** К окончанию лечения отмечалась также положительная динамика в виде улучшения равновесия, устойчивости при ходьбе, при этом улучшение по общей оценке показателей составило 14,7%.

Как мы видим, при анализе результатов обоих медицинских исследований основные показатели в среднем имели близкие значения. То есть предложенный нами способ проведения медицинских исследований посредством серии малых выборок имеет смысл использовать в дальнейших медицинских исследованиях по выявлению фармакотерапевтической эффективности препаратов. Что же касается экономичности проведения медицинских исследований подобного рода, то можно утверждать следующее, если воспользоваться аналогией с поиском корня функции методом деления отрезка пополам, то можно надеяться, что при увеличении точности в данном случае количество исследуемых пациентов больных БП при выявлении фармакотерапевтической эффективности двух классов препаратов (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина и конкурентного обратимого ингибитора ацетилхолинэстеразы реминила) в составе комбинированной терапии, будет расти не квадратично, а логарифмически, что принципиально снизит затраты на медицинские исследования такого рода. Данный подход будет эффективен при проведении любого медицинского исследования в результате, которого получаем определённые статистические данные. Но имеется определённая особенность, которая состоит в том, что исследователь в данном случае врач должен из всех существующих показателей и критериев характеризующих ту или иную болезнь должен выбрать наиболее весомые и по ним производить исследование, а остальные показатели будут носить характер дополняющих. То есть при помощи данного подхода один квалифицированный врач-эксперт при анализе выходных данных может в одиночку провести медицинское исследование несколькими сериями малых выборок вместо проведения большого исследования с привлечением большого числа специалистов и пациентов. А это в свою очередь существенно снизит затраты на исследование по выявлению фармакотерапевтической эффективности применения медицинских препаратов.

Примером такой методики может служить технология исследований, разработанная Хаббардом. В частности, в этой методике впервые было введено понятие «кнопки» Если переиначить эту теорию согласно нашему

медицинскому примеру, то получим, что под кнопкой в нашем случае подразумевается результат исследования при котором большинство обследуемых пациентов имели улучшения по основным показателям болезни и другим критериям характеризующим особенности течения заболевания. И если выстраивать всё медицинское исследование на «кнопках», как предлагает данный автор, то при проведении исследований в том числе и медицинских базирующихся на выявлении фармакотерапевтической эффективности медицинских препаратов, нет смысла в привлечении очень большого числа пациентов. Ведь для того, что бы найти «кнопку», вполне достаточно выборки небольшого объёма. И это действительно может изменить подход к количественным исследованиям.

В целом необходимо отметить, что проведение количественных исследований, к коим можно отнести медицинские, посредством серии малых выборок (особенно при поиске «кнопок») может послужить фактором существенного снижения временных и денежных затрат, и, как следствие, повышения эффективности, казалось бы, всем давно известных методик.

Литература

1. Забайкин Ю.В. Монография «Теоретические аспекты совершенствования организации и планирования производства на предприятиях текстильной и лёгкой промышленности».-М.:2007.-192с.

2. Забайкин Ю.В. «Алгоритм расчёта исходных параметров модели управления запасами». (Сборник материалов Всероссийской научно-технической конференции.) (РосЗИТИЛП). М. 2004. 130 с.

3. Забайкин Ю.В. «Методика совместной оптимизации производственной программы и запасов сырья (ZM)». (Научно – производственный журнал), Д. 2004. – 50 с.

4. Забайкин Ю.В. «Роль теории запасов в эффективном управлении оборотными средствами». (Сборник материалов международной

научно-технической конференции) « Актуальные проблемы переработки льна в современных условиях «Лён – 2004»), К. 2004. - 250 с.

5. Забайкин Ю.В., Чулкова Л.В. «Разработка алгоритма получения исходных данных параметров задачи управления запасами» (Сборник материалов Всероссийской научно-технической конференции). С.–П. 2005. – 115 с.

6. Забайкин Ю.В., Чулкова Л.В. «Разработка алгоритма получения исходных данных параметров задачи управления запасами материальных ресурсов». (Сборник научных трудов аспирантов МГТУ им А.Н. Косыгина), М.2005.

7. Забайкин Ю.В. Повышение оборачиваемости оборотных средств посредством минимизации периода производств. Сборник материалов Всероссийской научно-технической конференции в ДИТУиД «Актуальные проблемы проектирования и технологии изготовления текстильных метериалов специального назначения» (Текстиль 2005), Д. 2005. – 250 с.

8. Забайкин Ю.В. Минимизация периода производства. Сборник материалов Всероссийской научно-технической конференции «Современные технологии и оборудование текстильной промышленности» (Тестиль-2005) МГТУ им. А.Н. Косыгина. М. 2005.

9. Забайкин Ю.В. кандидатская диссертация «Совершенствование организации производства на текстильных предприятиях»., 08.00.05. М., 2006. 276с.

10. Жаркин Е.В. Михеев А.Г. «Как при помощи математики сэкономить деньги при проведении статистических опросов» Журнал Практический маркетинг №125(7.2007)

11. Бичева К.Г. Факторы инвалидизации при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции//Автореф. дис. ... канд.мед.наук.-М., 1998.
12. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике//М., 1998.-С. 126.
13. Вейн А. М., Данилов А. Б. Диагностическое значение вызванных кожных симпатических потенциалов // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1992. - Т. 92, N5/12. - С. 3-7.
14. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. - Москва, 1991. - 621 с.
15. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга//М., 1974.-С. 120.
16. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В., Ковязина М.С.-Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона//Вестник МГУ. Психология.-1994.-№ 3.-С. 25-36.
17. Глозман Ж.М., Гончаров О.А., Максименко М.Ю., Пылаева Н.М. Динамика нейропсихологических синдромов после нейрохирургической операции//Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 14, Психология. 1991. №2. С. 18-31.
18. Глозман Ж.М. Исследование структуры лексикона больных с корковыми и подкорковыми поражениями мозга//Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 14, Психология. 1996. №2. С. 66-72.
19. Глозман Ж.М., Шток В.Н., Салтыкова Н.М., Федорова Н.В. Клинико-психологическое исследование депрессивного синдрома при паркинсонизме.//Вестник МГУ, сер.14-Психология.-1995.-С.29-36.
20. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: ТРТУ, 1997. 252 с.
21. Гнездицкий В.В., Архипова Н.Д. Применение некоторых методов теории автоматического регулирования при анализе ВП при паркинсонизме. //Ж.ВНД, - 1974. - т.24, 1, стр.157-162.
22. Гнездицкий В.В., Генрихс Е.Е., Кошурникова Е.Е., Корепина О.С. ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы: анализ центрального звена вегетативной регуляции. // Ж. Функциональная диагностика - 2004 - №3 – с.67-77.
23. Гнездицкий В.В., Е.Е.Кошурникова, О.С.Корепина,, В.А.Карлов,. Особенности ЭЭГ и вегетативных ВП в дифференциальной диагностике эпилептических и вегетативных приступов. // Журнал Функциональная диагностика., 2005 г, №3, 71-80.
24. Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А., Бараш А.С. и др. Анализ ЭЭГ при когнитивных нарушениях и деменции коркового и подкоркового типов у больных с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями. Неврологический журнал 1997; 6: 33-41.
25. Голубев В.Л. Паркинсонизм//Мед. газета.-1992. - № 28.-С. 8-9.-№ 30.-С.8-9.

26. Голубев В.Л. Побочные эффекты длительной терапии паркинсонизма препаратами леводопы и их коррекция//Рос. мед. журн.-1997.-№ 4.- С. 41-44.
27. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма//М.: МЕДпресс, 1999.-С 416.
28. Голубев В.Л., Пилипович А.А. Терминальная стадия болезни Паркинсона//Лечение нервных болезней – 2008 - № 1 – с.3-11.
29. Дамулин И.В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин//Рус. Мед. Журн. – 2001. – Т.9, № 25. – с.1178-1182.
30. Данаилова Д.П. Расстройства внимания у больных паркинсонизмом.//Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-1980.- №5.-С.694-696.
31. Елкин М.Н. Количественные характеристики ЭЭГ при паркинсонизме: связь с клиническими, когнитивными, возрастными особенностями// Автореф. дис… канд. мед. наук.-М., 1996.
32. Захаров В.В., Ярославцева П.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона//Неврол.журнал – 2003. - № 2. – с.11-15.
33. Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона//Журн.неврол. и психиатр. – 2005. - № 1. – с.13-19.
34. Захаров В.В. Нарушение мнестической функции при паркинсонизме// Автореф. дис… канд. мед. наук.-М., 1996.
35. Каменецкий В.К. Паркинсонизм//С.Пб., 1995.-С. 215.
36. Киященко Н.К. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга//М.: Издательство МГУ, 1973.
37. Клацки Р. Память человека: структуры и процессы//М.:Мир, 1978.
38. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы//М.: Изд. МГУ, 1985.
39. Коршунов А.М., Преображенская И.С. Программированная смерть клеток (апоптоз)//Неврол. журн.-1998.-Т. 3.-№1.-С. 40-47.
40. Кои Я.М. Организация произвольного движения (нейрофизиологические механизмы)//М.: Наука, 1975.-С. 248.
41. Курганский А.В. Механизмы центрального программирования произвольных серийных движений и их формирование в онтогенезе.//Автореф. канд. диссерт. М., 1994.
42. Курганский А.В., Подлепа А.С. Зависимость временных характеристик ритмических движений от их структурной сложности.//Вест. Моск. Ун-та.Сер.14.Психология.1998.
43. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция//Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению/Под ред.В.Н. Штока и др. – М., 2002. – с.125-151.
44. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм.//Неврологический журнал, 1997.- №4.-С.42-51.

45. Левин О.С., Кумру Х. Кортикобазальная дегенерация.//Неврологический журнал, 1997.- №6.-С.17-23.
46. Левин Я.И. Патология церебральных дофаминергических систем (неврологические и нейроэндокринологическне аспекты)//Дис. ... докт. мед. наук.-М., 1991.
47. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии//М.: Издательство МГУ, 1973. С. 373.
48. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти (нарушения памяти при локальных поражениях мозга)//М., Педагогика, 1974 С. 312.